

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	杉 浦 亜 弓
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 山 田 充 彦 ・ 伊 藤 研 一
論文題目	Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct- acting antivirals (肝細胞癌既往は、C型慢性肝炎に対する直接作用型抗ウイルス剤治療の不成功に関連する独立因子である)
(論文の内容の要旨)	<p><b>【目的】</b> C型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療は副作用が多くウイルス学的著効 (sustained virological response : SVR) 率は50%程度と十分ではなかった。2014年に登場した直接作用型抗ウイルス剤 (Direct Acting Antivirals : DAAs) 治療では95%以上のSVR率が得られるようになった。しかし、ウイルス排除に至らない症例も存在する。本研究では、肝細胞癌既往に注目し、この臨床的特徴と肝細胞癌既往がDAAs治療効果に与える影響を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【方法】</b> 2015年4月～2017年10月にDAAs治療を導入したC型肝炎 838例 (年齢中央値: 69歳、男性: 44.1%) を対象とした。治療法別の内訳は、DCV+ASV : 288例、LDV/SOF : 267例、OBV/PTV/r : 22例、EBV+GRZ : 60例、SOF+RBV : 201例であった。肝細胞癌既往有群と既往無群に分けて、臨床的背景、各種検査値、DAAs治療効果を比較検討した。非侵襲的肝線維化マーカーとして、FIB-4 index と APRI は計算式を用いて、M2BPGi と Autotaxin は保存血清を用いて一括測定した。</p> <p><b>【結果】</b> 全体のSVR率は94.7% (794/838例) であった。肝細胞癌既往有群は79例 (9.4%) であった。既往有群 (79例) と既往無群 (759例) の比較では、既往有群は有意に高齢であり (72歳 vs. 69歳、<math>p=0.003</math>)、男性の割合が多かった (60.8% vs. 42.4%、<math>p=0.002</math>)。臨床検査値では、既往有群が既往無群に比較して、血小板数 (11.5万 vs. 15.2万 /<math>\mu</math>L、<math>p&lt;0.001</math>)、アルブミン値 (3.9 vs. 4.2 mg/dL、<math>p&lt;0.001</math>) は低く、肝線維化マーカーであるFIB-4 index (4.7 vs. 3.0、<math>p&lt;0.001</math>)、APRI (1.1 vs. 0.7、<math>p=0.009</math>)、M2BPGi (3.80 vs. 1.78 COI、<math>p&lt;0.001</math>)、Autotaxin (1.91 vs. 1.50 mg/L、<math>p&lt;0.001</math>) はいずれも有意に高かった。また、SVR率は既往有群で有意に低かった (87.4% vs. 96.5%、<math>p=0.001</math>)。これらのことより、肝細胞癌既往有群の臨床的特徴としては、高齢で男性に多く、肝線維化がより進展していることが明らかになった。肝細胞癌既往有無と各種臨床検査値 (各マーカーのカットオフ値、血小板<math>&lt;15.2</math>万 /<math>\mu</math>L、アルブミン<math>&lt;4.0</math> g/dL、FIB-4 index<math>\geq 3.25</math>、APRI<math>\geq 1.0</math>、M2BPGi<math>\geq 3.0</math> COI、Autotaxin<math>\geq 2.2</math> mg/L) を用いて、DAAs治療不成功に関連する因子について多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、肝細胞癌既往有はDAAs治療不成功に関する独立した因子であった (オッズ比: 3.56、95%信頼区間: 1.32~9.57、<math>p=0.01</math>)。</p> <p><b>【結語】</b> 肝細胞癌既往有例の臨床的特徴としては、肝線維化進展が示された。さらに、DAAs治療不成功に関連して、肝細胞癌既往有は独立した有意の因子であった。DAAs治療は病態進展前、特に肝細胞癌を発症する前の出来るだけ早期に治療介入することが望ましいと考えられた。</p>